



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학석사 학위논문

저분화도 대장직장암의 임상 경과
및 예후

Clinical Characteristics and
prognosis of poorly differentiated
colorectal cancer

2013 년 2 월

서울대학교 대학원

의학과 내과학 과정

박 주 희

A thesis of the Master' s degree

Clinical Characteristics and
prognosis of poorly differentiated
colorectal cancer

저분화도 대장직장암의 임상 경과 및
예후

February 2013

The Department of Internal Medicine,

Seoul National University

College of Medicine

Ju Hee Park

저분화도 대장직장암의 임상 경과 및 예후

지도 교수 김 주 성

이 논문을 의학석사 학위논문으로 제출함

2012 년 10 월

서울대학교 대학원

의학과 내과학

박 주 희

내과학의 의학석사 학위논문을 인준함

2013 년 2 월

위 원 장 _____ (인)

부위원장 _____ (인)

위 원 _____ (인)

초 록

서론 : 일반적으로 대장직장암에서 저분화도는 나쁜 예후 인자로 알려져 있다. 그러나, 저분화도 대장직장암은 대장직장암의 약 3~10% 정도로 드문 편으로, 기존 연구에 포함된 사례의 수가 많지 않으며, 특히 조기 진단되는 경우는 드물다. 본 연구에서는 저분화도 대장직장암의 임상 경과 및 예후에 대한 분석을 통하여 이 예후 인자의 임상적 의미에 대하여 알아보고자 하였다.

방법 : 1985 년부터 2010 년까지 서울대학교병원에서 수술적 치료를 받은 저분화도 대장직장암 환자 243 명을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다.

결과 : 저분화도 대장직장암의 경우 우측 대장암의 빈도가 높고, 진행된 병기에 발견되는 경우가 많았다. 저분화도 대장직장암에서 5 년 무병 생존율은 1 기가 90%, 2 기가 92.3 %, 3 기가 53.5%였으며, 5 년 전체 생존율은 1 기가 90%, 2 기의 경우 85.7%, 3 기의 경우 56.6%, 4 기의 경우 16.3%였다. T1 기가 2 례 있었으며, 수술 후

재발없이 장기 생존하였다. 15례(6.2%)에서 중복암이 발생하였으며, 대부분 조기에 발견되어 완치되었고 예후에는 영향을 미치지 않았다. 저분화도 대장암 중 33.7%가 현미부수체 불안정성이 높은 (MSI-H) 대장암이었으며, 이들은 여성의 빈도가 높고, 대부분 우측 대장에 위치하였으며, 원발암의 크기가 큰 특징을 보였다. 림프절 전이와 원격 전이의 빈도가 낮았으며, 병기별로 예후 분석을 시행하였을 때 4기의 저분화도 대장암의 경우 현미부수체 불안정성이 높은 대장암(MSI-H CRC)이 안정하거나 불안정성이 낮은 대장암(MSS/MSI-L CRC)에 비해 전체 생존율이 유의하게 높았다.

결론 : 저분화도 대장직장암은 나쁜 예후 인자이나, 초기의 저분화도 대장직장암의 예후에 대하여는 추가적인 연구가 필요하며, 현미부수체 불안정성에 따른 영향을 고려해야 한다.

주요어 : 저분화도, 대장직장암, 예후, 현미부수체 불안정성

학 변 : 2011-21840

목 차

초 록	I
목 차	III
LIST OF TABLES	V
LIST OF FIGURES	VI
LIST OF ABBREVIATIONS	VII
1 서론	1
2 대상 및 방법	2
2.1 연구대상	2
2.2 연구방법	3
2.3 현미부수체 불안정성 검사	4
2.4 통계적 분석	5
3 결과	6

4	고찰.....	2 4
5	참고문헌.....	3 0
	초 록 (영문).....	3 4

List of Tables

TABLE 1 BASELINE CHARACTERISTICS OF POORLY DIFFERENTIATED COLORECTAL CANCER.....	7
TABLE 2 METACHRONOUS DOUBLE PRIMARY CANCER DURING FOLLOW-UP OF POORLY DIFFERENTIATED COLORECTAL CANCER	1 4
TABLE 3 BASELINE CHARACTERISTICS OF MSI-H AND MSS/MSI-L POORLY DIFFERENTIATED COLON CANCER	1 6

List of Figures

FIGURE 1 DISEASE-FREE SURVIVAL OF POORLY DIFFERENTIATED COLORECTAL CANCER.....	1 0
FIGURE 2 OVERALL SURVIVAL OF POORLY DIFFERENTIATED COLORECTAL CANCER.....	1 1
FIGURE 3 OVERALL SURVIVAL OF POORLY DIFFERENTIATED COLON CANCER	1 2
FIGURE 4 OVERALL SURVIVAL OF POORLY DIFFERENTIATED RECTAL CANCER	1 3
FIGURE 5 DISEASE-FREE SURVIVAL OF STAGE III POORLY DIFFERENTIATED COLON CANCER.....	2 0
FIGURE 6 OVERALL SURVIVAL OF STAGE III POORLY DIFFERENTIATED COLON CANCER.....	2 2
FIGURE 7 OVERALL SURVIVAL OF STAGE IV POORLY DIFFERENTIATED COLON CANCER.....	2 3

List of Abbreviations

CRC : Colorectal cancer

MMR : mismatch repair

MSI : Microsatellite instability

MSI-H : Microsatellite instability – high

MSI-L : Microsatellite instability - low

MSS : Microsatellite stable

FAP : Familial adenomatous polyposis

HNPCC : Hereditary nonpolyposis colorectal cancer

DFS : Disease-free survival

hMLH1 : human mut-L homologue 1

hMSH2 : human mut-S homologue 2

1 서론

일반적으로 대장직장암에서 저분화도는 나쁜 예후 인자로 알려져 있다. 그러나, 저분화도 대장직장암은 대장직장암의 약 3~10% 정도로 드문 편으로, 기존 연구에 포함된 사례의 수가 많지 않으며, 조기에 발견되어 수술적 치료를 받게 되는 경우는 더욱 적은 편이다. (1, 2) 본 연구에서는 저분화도 대장직장암의 임상 경과 및 예후에 대한 분석을 통하여 이 예후 인자의 임상적 의미에 대하여 알아보고자 하였다.

또한, 최근에 현미부수체 불안정성(microsatellite instability ; MSI) 이 약 10-15% 정도의 산발성 대장직장암의 발생 기전에 관여하는 것으로 알려지고 있다. (3) 현미부수체 불안정성은 DNA 복제과정 중 발생하는 복제 오류를 수복하는 DNA mismatch repair(MMR) system 에 이상이 생겨 반복적 염기서열로 이루어진 현미부수체 (microsatellite) 의 길이가 변화하는 것을 의미한다. 기존 연구에 따르면, 현미부수체 불안정성이 높은 대장직장암 (MSI-high colorectal cancer ; MSI-H CRC) 은 불안정성이 낮거나 (MSI-low ; MSI-L) 불안정성이 없는 (microsatellite stable ; MSS)

대장직장암과는 다른 임상병리학적 특징을 가지는데, 즉, 여성에 많으며, 우측 대장암의 빈도가 높고, 분화도는 저분화도 암 또는 점액성 (mucinous) 암의 빈도가 높으며, 크기가 큰 등의 특징을 가진다. (4) 또한, 일부 연구에서는 MSI-H CRC 의 경우 더 좋은 예후를 가지는 것으로 보고하고 있어, MSI 가 예후 인자로 쓰일 수 있는 가능성을 제시하고 있다. (5, 6) 이에 본 연구에서는 저분화도 대장직장암에서 MSI 의 임상적 의미에 대하여도 함께 분석을 시행하였다.

2 대상 및 방법

2.1 연구대상

1985 년부터 2010 년까지 서울대학교병원에서 수술적 절제를 시행받은 Stage I-IV 대장직장암 중 병리조직학적으로 저분화도 선암 (poorly differentiated adenocarcinoma) 으로 보고된 모든 환자가 연구 대상에 포함되었다.

제외기준은, 1) 가족성 선종성 용종증 (familial adenomatous polyposis ; FAP), 2) Amsterdam criteria II (7)를 만족하는 유전성 비용종성 대장암 (hereditary nonpolyposis colorectal cancer ; HNPCC), 3) 대장암의 과거력이 있는 경우, 4) 동시성 대장직장암 (동시성 대장암이 있는 경우 각 부위에 따라 조직학적 분화도에 차이가 있는 경우가 많아 제외되었다.) 5) 염증성 장질환의 병력이 있는 경우 제외되었다.

2.2 연구방법

연구 대상인 환자들의 의무기록을 후향적으로 검토하여 분석하였다.

환자의 연령, 성별, 가족력, 과거력, 흡연력, 체질량지수, 병변의

위치, 병변의 크기, 원발 병변의 침범 깊이, 림프절 전이, 타 장기

전이, 병기, 현미부수체 불안정성 여부, 재발, 사망 등을 조사하였다.

무병생존기간 (disease-free survival; DFS) 은 치료 시작일로부터

검사상 재발이 확인된 시점 혹은 마지막 외래 방문일까지로

측정하였으며, 생존기간 (overall survival) 분석에는 주민등록번호를 이용한 행정안전부의 사망 자료를 이용하였다.

2.3 현미부수체 불안정성 검사

MSI 를 확인하기 위하여 National Cancer Institute Workshop on MSI 에 의해 권고된 5 개의 현미부수체 표지자 (microsatellite marker; BAT25, BAT26, D2S123, D5S346, D17S250) 를 이용하였다.

(2) DNA 는 각 환자의 수술 절제 표본으로부터 채취한 정상 조직과 종양 조직을 파라핀 포매한 조직으로부터 추출되었다. 추출된 DNA 를 증폭시켜 polymerase chain reaction (PCR) 을 시행하였다.

5 개의 표지자 중 2 개 이상에서 불안정성을 보일 경우를 MSI-high (MSI-H), 5 개 중 1 개에서만 불안정성을 보일 경우를 MSI-low (MSI-L), 불안정성이 없는 경우를 MSS (microsatellite stable)로 정의하였다. (2)

서울대학교병원에서는 2004 년 이후부터 수술된 대장직장암 조직과 주변 정상 조직에 대한 MSI 검사를 시행하였으며, 2004 년에는 BAT-26 또는 BAT-26 와 BAT-25 만을 확인하였고, 2005 년부터 상기 5 개의 표지자를 이용하여 검사를 시행하였다. 검사 결과 MSI-H CRC 로 확인된 경우에는 추가로 human mut-L homologue 1 (hMLH1) 과 human Mut-S homologue 2 (hMSH2) 에 대해 단클론성 항체를 이용한 면역조직화학 염색을 시행하였다. 10% 이상의 암세포들이 염색될 경우 양성으로 판독하였으며, 10% 미만으로 염색될 경우 음성으로 판독하였다. 본 연구에서는 2005 년 이후 5 개의 표지자를 이용하여 판정된 검사 결과를 이용하여 후향적 분석을 시행하였다.

2.4 통계적 분석

통계분석은 SPSS version 17.0 (SPSS Korea, Seoul, Korea)을 이용하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다. 범주형 자료 분석에는 카이 제곱 검정이나 피셔의

정확성 검정을 사용하였으며, 연속형 자료 분석에는 Student *t* test 를 사용하였다. 생존 분석에는 Kaplan-Meier 법과 log rank test 를 이용하였다.

3 결과

1985 년부터 2010 년까지 서울대학교병원에서 대장직장암으로 진단받은 환자는 총 10175 명이었다. 이 중 병리조직학적으로 저분화도 선암으로 보고된 환자는 총 442 명이었으며, 수술적 절제를 시행받아 수술병리조직에서 저분화도 선암으로 확인된 환자는 총 291 명이었다.

제외기준에 따라, FAP 2 명, HNPCC 5 명, 대장암의 과거력이 있는 14 명, 동시성 대장암 25 명, 궤양성 대장염의 병력이 있는 2 명이 연구에서 제외되었다. 제외기준에 해당하는 48 명을 제외하고 총 243 명의 환자에 대해 분석을 시행하였다.

환자의 평균 연령은 59 세 (range 22-92)였으며, 남자가 147 명 (60.5 %) 이었다. 대장암이 170 례 (70.0%), 직장암이 73 례 (30.0%)

포함되었으며, 대장암 중 우측대장암이 109례 (64.1%), 좌측대장암이 61례 (38.8%)였다.

병기에 따라 나누었을 때 0기는 없었으며, 1기가 10명 (4.1%), 2기가 28명 (11.5%), 3기가 101명 (41.6%), 4기가 104명 (42.8%)이었다. (Table 1)

Table 1 Baseline characteristics of poorly differentiated colorectal cancer

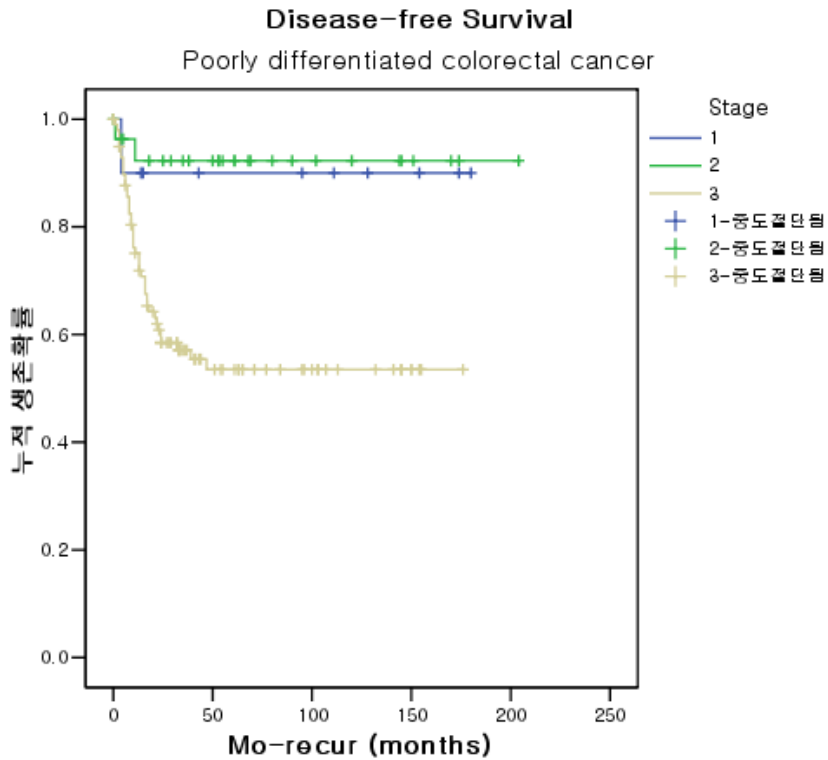
Factors	Total (n=243)	Colon cancer (n=170)	Rectal cancer (n=73)
Age(years)			
Mean±SD	59.4±12.6	59.5±12.6	59.3±12.6
Median (range)	61 (16-92)	60 (16-92)	63 (25-83)
Male (%)	147 (60.5%)	104 (61.2%)	43 (58.9%)
Current smoking (%)	33 (13.6%)	26 (15.3%)	7 (9.6%)
Hypertension (%)	76 (31.3%)	50 (29.4%)	26 (35.6%)
Diabetes mellitus (%)	36 (14.8%)	24 (14.1%)	12 (16.4%)
Family history of cancer (%)			
Colorectal cancer	7 (2.9%)	4 (2.4%)	3 (4.1%)
Other cancer	42 (17.3%)	30 (17.6%)	12 (16.4%)
Body mass index (kg/m ²)	22.9±3.4	23.2±3.5	22.8±3.3

Stage (%)			
I	10 (4.1%)	5 (2.9%)	5 (6.8%)
II	29 (11.9%)	24 (14.1%)	5 (6.8%)
III	101 (41.6%)	63 (37.1%)	38 (52.0%)
IV	103 (42.4%)	78 (45.9%)	25 (34.2%)
Depth of invasion (T stage) (%)			
T1	2 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (1.4%)
T2	14 (5.8%)	7 (4.1%)	7 (9.6%)
T3	145 (59.7%)	99 (58.2%)	46 (63.0%)
T4	62 (25.5%)	59 (34.7%)	3 (4.1%)
Lymph node metastasis (%)			
Positive	184 (75.7%)	133 (78.2%)	51 (69.9%)
Negative	40 (16.5%)	33 (19.4%)	7 (9.6%)
Distant metastasis (%)			
Positive	104 (42.8%)	79 (46.5%)	25 (34.2%)
Negative	139 (57.2%)	91 (53.5%)	48 (65.8%)

원발암의 침범 깊이는 대부분 T3 이상이었으며, 원발암이 점막하층까지만 침범한 경우(T1) 가 2례 있었다. 1례는 상행 결장에 1.5 cm 크기의 용종으로 장 부분 절제술 (segmental resection) 을 시행받았다. 림프절 전이 및 원격전이는 없었으며, 재발 없이 174 개월 동안 생존하였다. 1례는 직장에 1.5cm 크기의 궤양용기형 종괴로 저위전방절제술 (low anterior resection; LAR)을 시행받았다. 림프절 전이 및 원격 전이는 없었으며, 재발 없이 128 개월 동안 생존하였다.

추적 관찰 기간의 중앙값은 33 개월이었다. 저분화도 대장직장암에서 근치적 수술이 행해진 후 5년 무병생존율 (disease-free survival; DFS) 은 1기가 90%, 2기가 92.3%, 3기가 53.5%였다. (Figure 1)

Figure 1 Disease-free survival of poorly differentiated colorectal cancer



저분화도 대장직장암의 병기별 5 년 전체 생존률은 1 기가 90 %, 2 기의 경우 85.7 %, 3 기의 경우 56.6 %, 4 기의 경우 16.3 %였다. (Figure 2) 이 중 저분화도 대장암에서 5 년 전체 생존률은 1 기의 경우 100 %, 2 기의 경우 91.3 %, 3 기의 경우 59.4 %, 4 기의 경우 14.9 %였으며,(Figure 3) 저분화도 직장암의 5 년 전체 생존률은 1

기의 경우 80%, 2 기의 경우 60%, 3 기의 경우 52.7%, 4 기의 경우 18.3% 였다. (Figure 4)

Figure 2 Overall survival of poorly differentiated colorectal cancer

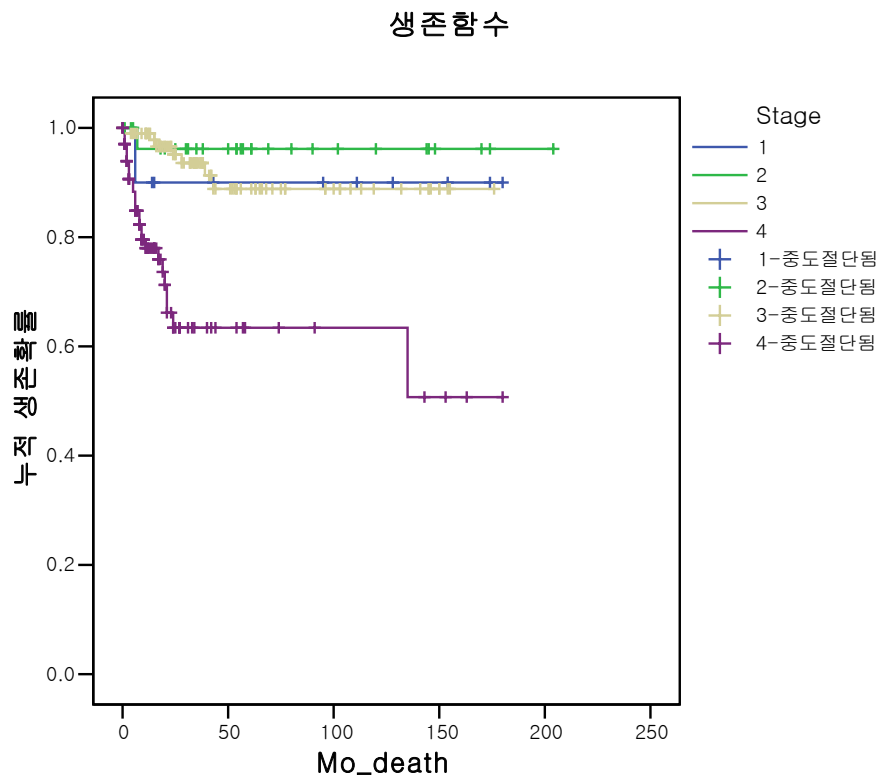


Figure 3 Overall survival of poorly differentiated colon cancer

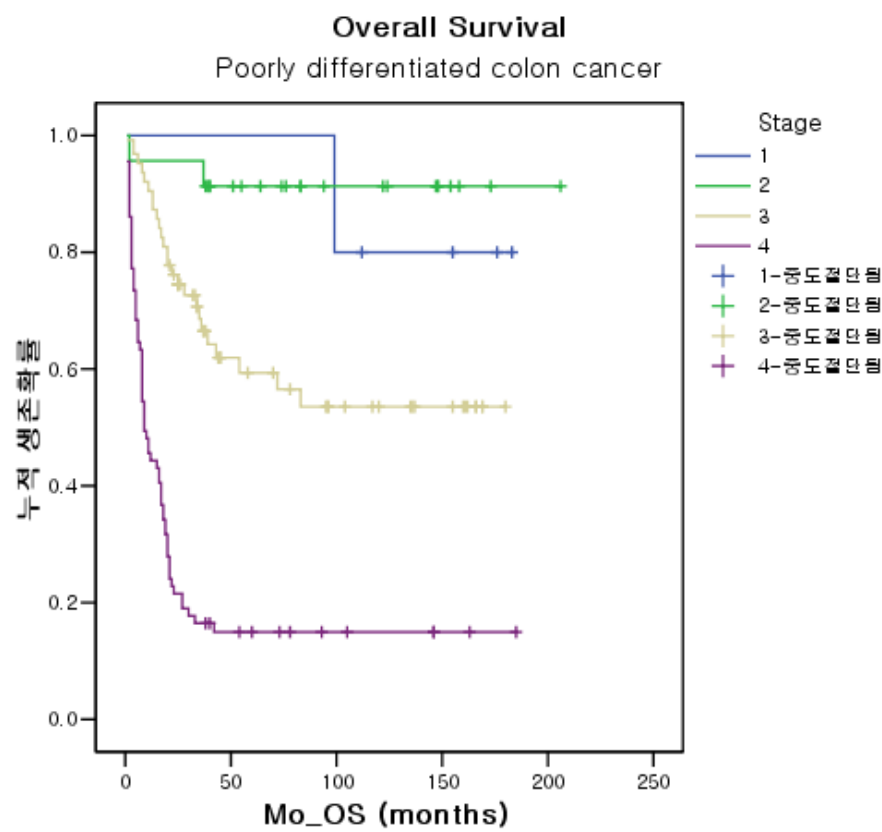
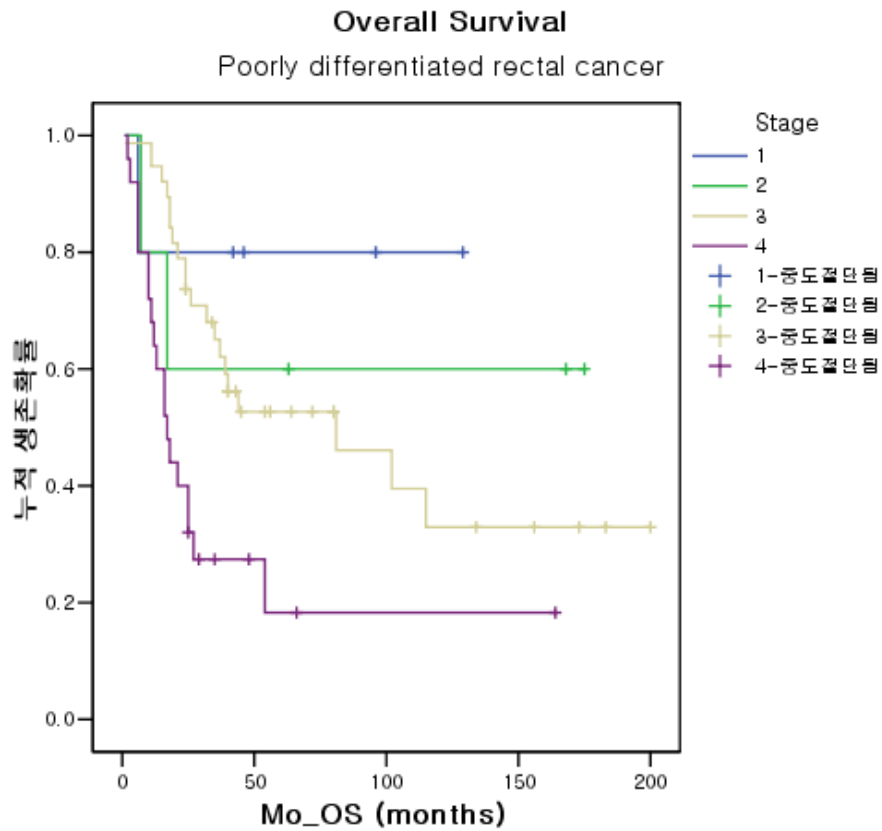


Figure 4 Overall survival of poorly differentiated rectal cancer



대장직장암 진단시 타 장기에 동시성 암이 있었던 경우가 7례 (2.9%) 였으며, 이 중 위암이 3례로 가장 흔하였고, 난소암이 1례, 신장암이 1례, 폐암이 1례, 방광암이 1례였다. 폐암 1례를

제외하고는 대장암과 함께 근치적 수술을 시행하였고, 예후에 영향을 미치지 않았다. T4N0 의 폐암이 병발하였던 예의 경우 심근경색 병력 및 심부전으로 인해 폐암에 대한 근치적 수술을 시행하지 못하고 방사선 치료를 시행하였으나, 폐암 악화로 진단 5 개월만에 사망하였다. 추적관찰기간 중 속발성 중복암의 발생은 8 례 (3.3%) 였으며, 이 중 위암이 3 례로 가장 흔하였고, 그 외 자궁내막암, 림프종, 간세포암, 피부의 편평상피암, 음경암, 전립선암으로 다양하였다. 모두 조기에 발견되어 완치되었고, 추적 관찰 기간 동안 생존율에 영향을 미치지 않았다. (Table 2)

Table 2 Metachronous double primary cancer during follow-up of poorly differentiated colorectal cancer

Sex/ age	Location of colon cancer	Stage of colon cancer	Type of double primary cancer	Time (months)	Curative treatment
M/49	Cecum	T3N0M0	Stomach (EGC)	153	Yes (op.)
M/66	S-colon	T3N1M0	Stomach (EGC)	56	Yes (op.)

M/62	T-colon	T2N0M0	Stomach (EGC)	169	Yes (op.)
F/38	A-colon	T2N0M0	Endometrium	154	Yes (op.)
M/43	Cecum	T2N0M0	Tonsil (DLBL)	83	Yes (CTx)
M/43	S-colon	T2N1M0	Liver (HCC)	53	Yes (TACE/RFA)
F/75	Cecum	T3N1M0	Skin (SqCC)	64	Yes (op.)
M/52	A-colon	T3N0M0	Penus	127	Yes (op.)

2005 년 이래 수술받은 저분화도 대장직장암 환자의 조직에서 5 개의 표지자를 이용하여 MSI 검사를 시행한 경우는 총 123 명이었으며, 이 중 MSS 86 명 (69.9%), MSI-L 8 명 (6.5%), MSI-H 29 명 (23.6%) 이었다. MSI-H CRC 중 27 레에서 hMLH1 및 hMSH2 에 대한 면역조직화학염색이 시행되었다. 이 중 hMLH1 이 음성 (loss of expression) 인 경우가 23 레 (85.2%), hMLH1 이 양성(retained expression) 인 경우 가 4 레로, 이 중 hMSH2 만

음성인 경우가 2례 (7.4%), hMLH1 과 hMSH2 모두 양성인 경우가 2례 (7.4%) 였다.

직장암의 경우 MSI 분석이 시행된 40례 중 단 1례만이 MSI-H 였으며, 3례가 MSI-L, 나머지 36례가 모두 MSS 로 MSI-H 인 경우가 드물었다. 이에 대장암의 경우에 대하여 MSI-H 인 저분화도 대장암과 MSI-L/MSS 인 저분화도 대장암으로 나누어 비교 분석을 시행하였다. (Table 3)

Table 3 Baseline characteristics of MSI-H and MSS/MSI-L poorly differentiated colon cancer

Factors	MSI-H (n=28)	MSS or MSI-L (n=55)	p-value
Age(years)			
Mean±SD	66.5±11.7	62.6±9.1	0.126
Median (range)	68.5 (39-85)	62.0 (44-92)	
Sex (%)			
Male	13 (46.4%)	38 (69.1%)	0.045

Female	15 (53.6%)	17 (30.9%)	
Current smoking (%)	4 (14.3%)	10 (9.3%)	0.764
Hypertension (%)	12 (42.9%)	22 (40.0%)	0.802
Diabetes mellitus (%)	3 (10.7%)	12 (21.8%)	0.214
Family history of colorectal cancer (%)	1 (3.6%)	2 (3.6%)	1.000
Body mass index (kg/m ²)	22.5±4.3	23.0±3.4	0.646
Tumor location (%)			
Right colon	26 (92.9%)	28 (50.9%)	0.000
Left colon	2 (7.1%)	27 (49.1%)	
Size (cm)	8.8±2.4	6.4±2.9	0.001
Depth of primary tumor (%)			
T1, T2	0 (0%)	2 (3.6%)	1.000
T3, T4	27 (100%)	53 (96.4%)	
Lymphatic invasion (%)			
Positive	16 (57.1%)	47 (85.5%)	0.004
Negative	12 (42.9%)	8 (14.5%)	
Vascular invasion (%)			

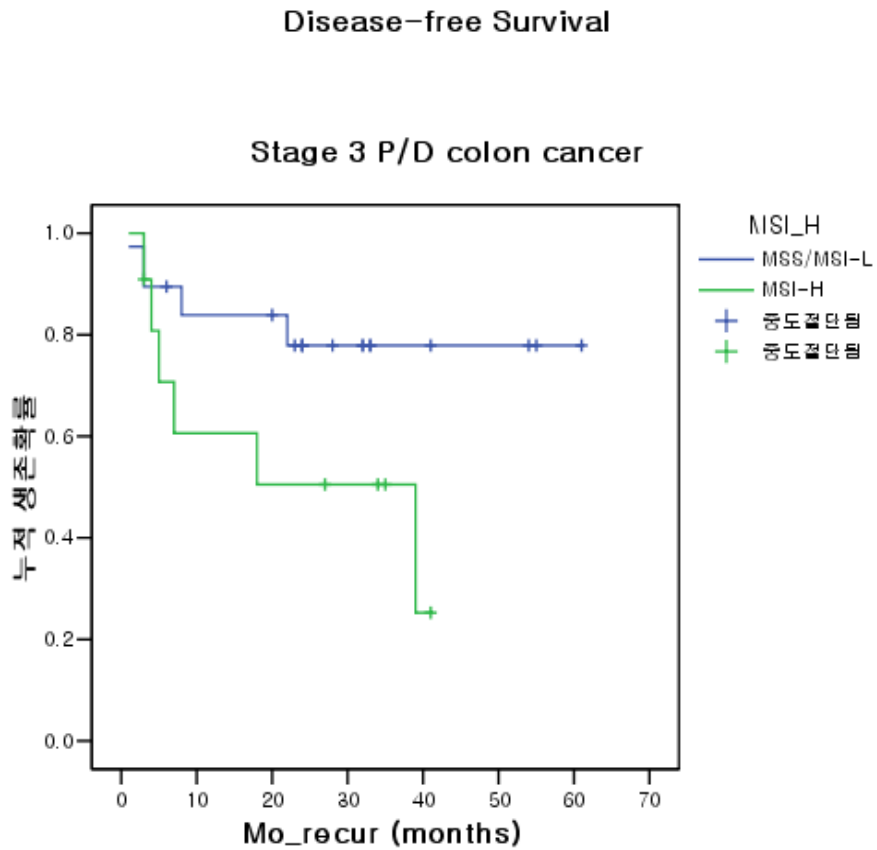
Positive	3 (10.7%)	27 (49.1%)	0.001
Negative	25 (89.3%)	28 (50.9%)	
Perineural invasion (%)			
Positive	2 (7.1%)	26 (47.3%)	0.000
Negative	26 (92.9%)	29 (52.7%)	
Nodal metastasis (%)			
Positive	16 (59.3%)	52 (94.5%)	0.000
Negative	11 (40.7%)	3 (5.5%)	
Distant metastasis (%)			
Positive	8 (28.6%)	33 (60%)	0.007
Negative	20 (71.4%)	22 (40%)	
TNM Stage (%)			
I	0	0	
II	9 (32.1%)	2 (3.6%)	
III	11 (39.3%)	20 (36.4%)	
IV	8 (28.6%)	33 (60.0%)	

MSI-H 의 경우 여성의 빈도가 더 높았으며 (53.6% vs. 30.9%,
p=0.045), 우측 대장암의 빈도가 높고 (92.9% vs. 50.9%, p=0.000)

원발암의 크기가 큰 특징을 보였다 ($p=0.001$). 연령은 유의한 차이를 보이지 않았다. 수술병리조직에서는 림프관 침범 (57.1% vs. 85.5%, $p=0.004$), 혈관 침범 (10.7% vs. 49.1%, $p=0.001$), 신경 침범 (7.1% vs. 47.3%, $p=0.000$)의 빈도가 유의하게 낮았다. 또한, MSI-H의 경우 림프절 전이의 빈도가 낮고 (59.3% vs. 94.5%, $p=0.000$), 원격 전이의 빈도가 낮았다 (28.6% vs. 60%, $p=0.007$).

근치적 수술을 시행받은 후 재발 여부를 비교해 보았을 때, 11명의 2기 대장암 환자에서는 추적 관찰 기간 중 재발이 없었으며, 3기 대장암 환자 31명 중 10례에서 재발하였다. MSI-H 11례 중 6례, MSS/MSI-L 19례 중 4례가 재발하여 MSI-H의 경우 재발이 더 많은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.0614$). 5년 무병생존율은 MSI-H인 3기 저분화도 대장암의 경우 25.3%, MSS/MSI-L인 3기 저분화도 대장암의 경우 77.9%였다. (Figure 5)

Figure 5 Disease-free survival of stage III poorly differentiated colon cancer



2 기의 저분화도 대장암 11 명 중에서는 1 명이 사망하였다. 3 기의 저분화도 대장암 중에서는 사망이 12 레에서 발생하였으며, MSI-H 인 11 레 중 5 레, MSS/MSI-L 인 20 레 중 7 레에서 발생하였다. 3 기 저분화도 대장암의 5 년 전체 생존율은 MSI-H 의 경우 53.0%, MSS/MSI-L 인 경우 66.4%였다. 3 기의 저분화도 대장암에서는 MSI-H 의 경우 생존율이 더 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.8521$). (Figure 6)

4 기의 저분화도 대장암 41 명 중 36 명이 사망하였으며, MSI-H 인 8 레 중 4 레, MSS/MSI-L 인 33 레 중 32 레에서 사망이 발생하였다. 5 년 생존율은 MSI-H 의 경우 50%, MSS/MSI-L 인 경우 3.0%로, MSI-H 의 경우가 유의하게 높았다 ($p=0.0177$). (Figure 7)

Figure 6 Overall survival of stage III poorly differentiated colon cancer

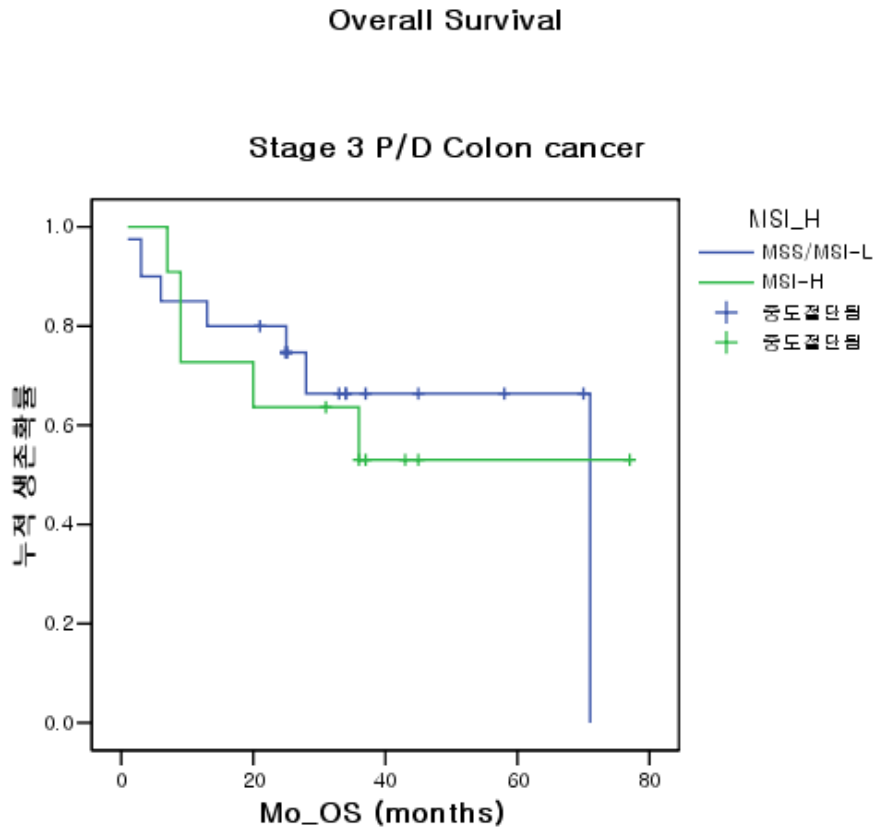
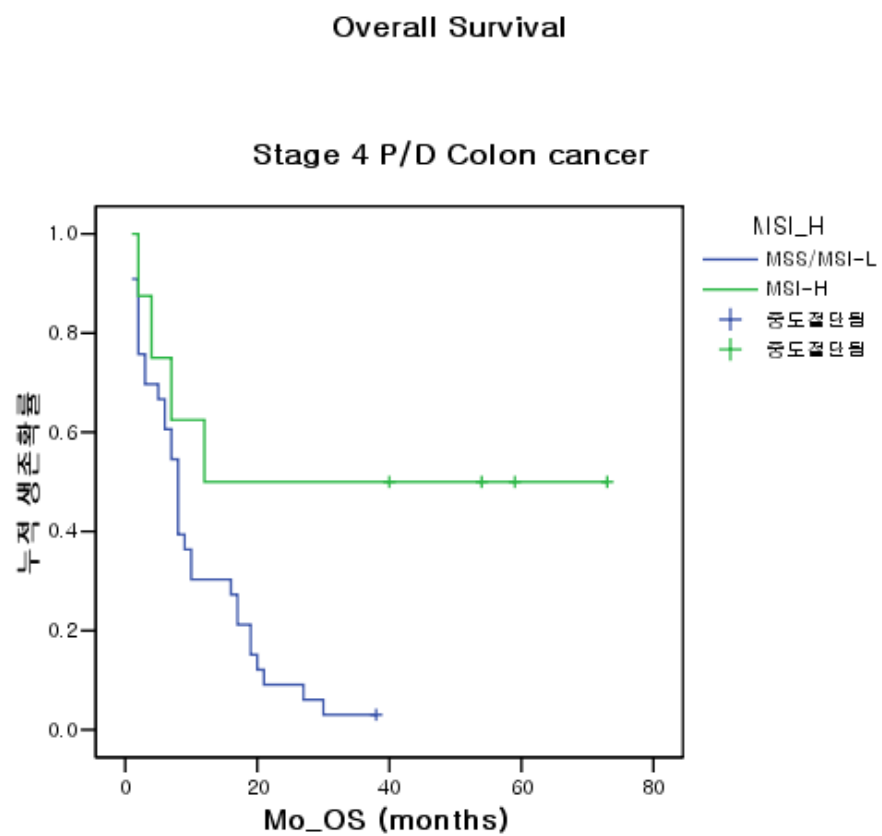


Figure 7 Overall survival of stage IV poorly differentiated colon cancer



4 고찰

일반적으로 대장직장암에서 저분화도는 나쁜 예후 인자로 알려져 있다. 406 명의 대장직장암 환자에서 생존율에 영향을 미치는 인자에 대한 다변량 분석을 시행하였던 국내의 한 연구에서는(8) 병기, 조직학적 분화도, CEA 수치가 유의한 예후 인자인 것으로 보고하였다. 기존 연구에 보고된 저분화도 대장직장암의 임상적 특징으로는 우측 대장에 빈발하며, 원발암의 침범 깊이가 깊고, 림프관 침범과 혈관 침범의 빈도가 높으며, 원격 전이가 동반되는 경우가 많아 진단시 진행된 병기에 발견되는 경우가 많고, 예후도 불량한 특징을 가진다. (9)

저분화도 대장암의 임상병리적 특성에 대한 한 연구에서는, 수술받은 대장암 환자 1074 명 중 88 명 (8%) 만이 저분화도 대장암이었으며, 저분화도의 대장암 중 진단 당시 3 기 이상인 경우가 73 례 (83%), 2 기 미만인 경우는 단 15 례 (17%)로 저분화도 대장암이 조기에 발견되는 경우는 적음을 보고하였다.(2) 특히, 원발암의 침습도를 보았을 때 대부분 (85 명) 이 T3 이상이었으며, 단 2 례만이 T2 기 (고유근층을 침범) 에 해당하였고, 그 이하(즉,

점막층까지 침범하는 Tis 또는 점막하층까지 침범하는 T1) 의 레는 없었다.

본 연구에서도 대장암 중 1 기에 해당하는 경우가 5 레 (2.9%), 2 기가 23 레 (13.5%) 로, 저분화도 대장암이 조기 발견되는 경우가 적은 기존 연구 결과와 일치하는 결과를 보였으며, 직장암의 경우에도 진단시 병기가 2 기 이하인 경우는 10 레 (14.6%) 에 불과하였다. 본 연구에서 특기할 만한 점은 T1 기가 2 레 포함되었던 점이다. 2 레 모두 수술을 시행받은 후 장기 예후는 좋았으나, 사례 수가 적어 이로부터 의미있는 결론을 이끌어 내기는 어려울 것으로 사료된다. 단, 추후 대장내시경을 통한 대장암 검진이 증가하면서 대장암의 조기 발견 및 용종절제술 시행 레 역시 증가할 것으로 생각이 되며, 저분화도 대장암의 조기 발견 사례 역시 증가할 가능성이 있어 추후 충분한 사례를 수집하여 연구가 필요한 부분이다.

대장직장암의 중복암 (double primary cancer) 의 발생은 약 3~20% 로 일반 인구에 비해 높은 것으로 보고되고 있다. 한 국내 연구에 의하면(10) 2301 명의 대장직장암 환자를 추적 관찰하였을 때

145례 (6.3%)에서 중복암이 발생하였고 이 중 동시성 (synchronous) 암이 39.3%, 속발성 (metachronous) 암이 60.7%였다. 직장암보다는 대장암의 경우에 중복암의 발생이 증가하였으나, 분화도에 따라서는 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다. 위암이 가장 흔하였으며, 동시성 암은 병기가 낮은 경우가 많았지만 속발성 암은 진행된 병기로 발생하는 경우가 많아 생존에 영향을 미치는 것으로 보고하였다. 본 연구에서도 추적 관찰 기간 중 15례 (6.2%)의 중복암이 발생하였고 동시성 암이 7례, 속발성 암이 8례였다. 위암이 가장 흔한 중복암이었으며, 그 외에는 자궁내막암, 림프종, 간세포암, 피부의 편평상피암, 음경암, 전립선암, 방광암 등 다양한 종류의 중복암이 발생하였다. 동시성 폐암이 병발하였으나 환자의 동반 질환으로 인해 근치적 치료가 불가능하였던 1례를 제외하고는 대부분 조기에 발견하여 완치되었고 예후에는 영향을 미치지 않았다. 그러나 본 연구의 경우 추적 관찰기간이 짧은 한계점이 있어 추적 관찰 기간이 증가함에 따라 이차암의 발생이 증가하고 진행된 이차암의 발병에 따른 예후 악화가 발생할 가능성도 배제할 수는 없다.

본 연구에서는 MSI 여부에 따른 임상병리학적 특징 및 예후의 비교 분석 또한 실시하였다. 산발성 대장직장암의 약 10-15% 정도가 MSI-H CRC 로, 이들은 MSS/MSI-L CRC 와는 구분되는 독특한 임상병리적 특성을 가지는 것으로 알려져 있다. 즉, MSI-H CRC 는 조직학적 분화도가 나쁘고, 점액성 암의 빈도가 높으며 상피내 림프구(intraepithelial lymphocytes)의 수가 많은 특징을 가지며, 또한, 여성에 많고, 우측 대장암의 빈도가 높은 것으로 알려져 있다. (4)

본 연구에서는 저분화도 대장암만을 대상으로 MSI 여부에 따른 임상병리적 특징을 비교하여 보았을 때 기존 연구에서 보여졌던 MSI-H 의 임상병리적 특징이 더욱 뚜렷하게 드러나는 경향을 보였다. 저분화도 대장암 중 MSI-H 의 빈도는 33.7% (28/83) 였다. 본 연구에서도 MSI-H 의 경우 여성의 빈도가 유의하게 더 높았으며 (53.6% vs. 30.9%, $p=0.045$), 우측 대장암의 빈도가 매우 높고 (92.9% vs. 50.9%, $p=0.000$) 원발암의 크기가 큰 특징을 보였다. (평균값 8.8cm vs 6.4cm, $p=0.001$) 연령은 약간 더 높은 경향을 보였으나 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한, MSI-H 의 경우 림프절 전이의

빈도가 낮고 (59.3% vs. 94.5%, $p=0.000$), 원격 전이의 빈도가 낮아 (28.6% vs. 60%, $p=0.007$) 조기 대장암의 빈도가 높았다. MSI-H CRC의 경우에 추가적으로 시행된 hMLH1 과 hMSH2 에 대한 면역조직화학염색 결과에서는 hMLH1 이 음성 (loss of expression) 인 경우가 23례(85.2%) 였다. 이는 산발성 MSI-H CRC 의 경우 75~80%가 hMLH1 promoter 의 메틸화로 인한 hMLH1 의 silencing 이 암 발생에 중요한 기전으로 작용한다는 기존 연구 결과(11)와 일치되는 결과이다.

저분화도 대장암은 나쁜 예후 인자이지만, MSI-H 는 좋은 예후 인자일 가능성이 여러 연구에서 제기되었기 때문에(3-6) 저분화도 대장암에서 MSI 의 예후 인자로서의 의미를 확인하고자 병기에 따라 근치적 수술 후 재발 여부와 생존율을 분석해 보았다. 본 연구에서는 4 기의 MSI-H 의 경우 MSS/MSI-L 에 비해 생존율이 유의하게 높았다. 그러나, 3 기의 저분화도 대장암의 경우에는 유의한 차이가 없었으며, 오히려 MSS/MSI-L 의 경우에 재발 및 사망이 적은 경향을 보였다. 임상에서 MSI 검사가 시행된 것이 비교적 최근의 일이기 때문에 분석 령의 수가 적고 추적

관찰기간이 짧아 해석에 제한이 있다. 추후 보다 많은례를 모아 충분한 기간에 걸쳐 추적 관찰하는 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한, MSI 여부에 따라 2 기나 3 기 대장암에서 수술 후 보조 항암화학요법에 대한 반응에 차이를 보인다는 연구 결과들도 보고되고 있기 때문에 수술 후 보조 항암화학요법에 따른 예후 차이에 대한 분석도 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 한계점으로는, 분화도가 좋은 대장직장암과의 직접적 비교 분석이 이루어지지 않았기 때문에 분석된 저분화도 대장직장암의 특성들을 문헌에 의거하여 고찰한 한계가 있다. 또한, 저분화도 대장암을 대상으로 MSI 여부에 따른 예후의 비교 분석을 시행하였으나 분석례가 적고 추적 관찰기간이 짧은 제한점이 있었다.

결론적으로, 저분화도 대장직장암의 경우 우측 대장암의 빈도가 높고, 진행된 병기에 발견되는 경우가 많았다. 저분화도 대장직장암에서 5 년 무병 생존율은 1 기가 90%, 2 기가 92.3%, 3 기가 53.5%였으며, 5 년 전체 생존율은 1 기가 90%, 2 기의 경우 85.7%, 3 기의 경우 56.6%, 4 기의 경우 16.3%였다.

T1 기가 2 레 있었으며, 수술 후 재발 없이 장기 생존하였다. 15 레 (6.2%) 에서 중복암이 발생하였으며, 대부분 조기에 발견되어 완치되었고 예후에는 영향을 미치지 않았다. 저분화도 대장암 중 33.7% 가 MSI-H 였으며, 이들은 여성의 빈도가 높고, 대부분 우측 대장에 위치하였으며, 원발암의 크기가 큰 특징을 보였다. 림프절 전이와 원격 전이의 빈도가 낮았으며, 병기별로 예후 분석을 시행하였을 때 4 기의 저분화도 대장암에서 MSI-H 인 경우 유의한 전체 생존율의 증가를 보였다. MSI-H 인 3 기 저분화도 대장암의 경우 수술 후 재발이 높고 전체 생존율은 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다.

5 참고문헌

1. Yoshida T, Akagi Y, Kinugasa T, Shiratsuchi I, Ryu Y, Shirouzu K. Clinicopathological study on poorly differentiated adenocarcinoma of the colon. Kurume Med J. 2011;58(2):41-6. PubMed PMID: 22251820. Epub 2012/01/19. eng.

2. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer research*. 1998 Nov 15;58(22):5248-57. PubMed PMID: 9823339. Epub 1998/11/21. eng.
3. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2073-87 e3. PubMed PMID: 20420947. Pubmed Central PMCID: PMC3037515. Epub 2010/04/28. eng.
4. Ward R, Meagher A, Tomlinson I, O'Connor T, Norrie M, Wu R, et al. Microsatellite instability and the clinicopathological features of sporadic colorectal cancer. *Gut*. 2001 Jun;48(6):821-9. PubMed PMID: 11358903. Pubmed Central PMCID: PMC1728324. Epub 2001/05/19. eng.

5. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005 Jan 20;23(3):609-18. PubMed PMID: 15659508. Epub 2005/01/22. eng.
6. Wright CM, Dent OF, Barker M, Newland RC, Chapuis PH, Bokey EL, et al. Prognostic significance of extensive microsatellite instability in sporadic clinicopathological stage C colorectal cancer. The British journal of surgery. 2000 Sep;87(9):1197-202. PubMed PMID: 10971428. Epub 2000/09/06. eng.
7. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. Gastroenterology. 1999 Jun;116(6):1453-6. PubMed PMID: 10348829. Epub 1999/05/29. eng.

8. 김동완, 류민희, 김태유, 허대석, 방영주, 박재갑, et al.
대장암 예후인자의 다변량 분석. A multivariate analysis of prognostic factors in colorectal cancer. 대한내과학회지. 2003;64(3):268-74.
9. Chung CK, Zaino RJ, Stryker JA. Colorectal carcinoma: evaluation of histologic grade and factors influencing prognosis. Journal of surgical oncology. 1982 Nov;21(3):143-8. PubMed PMID: 7132366. Epub 1982/11/01. eng.
10. Yun HR, Yi LJ, Cho YK, Park JH, Cho YB, Yun SH, et al.
Double primary malignancy in colorectal cancer patients--MSI is the useful marker for predicting double primary tumors. Int J Colorectal Dis. 2009 Apr;24(4):369-75. PubMed PMID: 18797888. Epub 2008/09/18. eng.
11. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). The New England journal of medicine. 2005 May 5;352(18):1851-60. PubMed PMID: 15872200. Epub 2005/05/06. eng.

Abstract

Introduction: Poorly differentiated histology is known as a poor prognostic factor of colorectal cancer. However, because poorly differentiated colorectal cancer is only 3~10% of colorectal cancer, the number of cases of poorly differentiated colorectal cancer that were included in previous studies has been small. In this study, cases of poorly differentiated colorectal cancer are collected and analyzed to find out the clinical course and prognosis of poorly differentiated colorectal cancer.

Methods: The medical records of 243 poorly differentiated colorectal cancer patients who had been operated in Seoul National University Hospital during 1985 and 2010 were retrospectively analyzed.

Results: Poorly differentiated colorectal cancer was frequently located at right colon and in advanced stage. Five-year disease-free

survival of poorly differentiated colorectal cancer was 90% in stage 1, 92.3% in stage 2, 53.5% in stage 3. Five-year overall survival of poorly differentiated colorectal cancer was 90% in stage 1, 85.7% in stage 2, 56.6% in stage 3, 16.3% in stage 4. Only 2 cases were at T1 stage and both the patients survived more than 10 years after curative operation. During follow-up, double primary cancer had occurred in 15 cases(6.2%), which was discovered in early stage and cured, not influencing overall prognosis. Microsatellite instability-high(MSI-H) colon cancer was 33.7% of all colon cancer. MSI-H colon cancer was characteristic of more women, more right colon location, larger size of primary tumor, less lymph node metastasis, less distant metastasis. In stage 4 poorly differentiated colon cancer, overall survival of MSI-H colon cancer was significantly higher than microsatellite stable or microsatellite instability-low (MSS/MSI-L) colon cancer.

Conclusions: Poorly differentiated histology in colorectal cancer is a poor prognostic factor. But more studies are needed as for prognosis

of early poorly differentiated colorectal cancer. Influence of microsatellite instability status should be considered.

Keywords: poorly differentiated, colorectal cancer, prognosis, microsatellite instability

Student number: 2011-21840